

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU

ZAKLJUČNA PROJEKTNA NALOGA

Dean Bole

Izola 2012

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA VEDE O ZDRAVJU

NUTRIGENOMIKA IN NURIGENETIKA

NUTRIGENOMICS AND NUTRIGENETICS

Študent: Dean Bole

Mentor: doc. dr. Zala Jenko Pražnikar

Študijski program: Visokošolski strokovni študijski program

Študijska smer: Prehransko svetovanje - dietetika

Izola, 2012

KAZALO VSEBINE

KAZALO SLIK	III
POVZETEK	IV
ABSTRACT	V
1 UVOD.....	1
2 NAMEN IN CILJ NALOGE:	2
3 PREGLED IN ANALIZA LITERATURE.....	3
3.1 <i>Prehrana, zdravje in nastanek bolezni</i>	3
3.1.1 Zgodovinski pristop proučevanja vpliva prehrane na zdravje in bolezen.....	4
3.1.2 Presnovni in genetski dejavniki s prehrano povezanih bolezni.....	5
3.1.2.1 Prehrana in genetski dejavniki v povezavi z boleznimi srca in ožilja	6
3.1.2.2 Prehrana in genetski dejavniki v povezavi z rakom.....	7
3.1.2.3 Prehrana in genetski dejavniki v povezavi z diabetesom tipa 2	9
3.1.2.4 Prehrana in genetski dejavniki v povezavi z debelostjo in vnetjem	11
3.2 <i>Nutrigenomika: aktivnost genoma kot odgovor na prehrano</i>	13
3.2.1 Transkriptomika	15
3.2.1.1 Primer študije: vpliv ogljikohidratnega in beljakovinskega zajtrka na izražanje genov.....	16
3.2.2 Proteomika	17
3.2.2.1 Nutriproteomika.....	18
3.2.3 Metabolomika.....	19
3.2.4 Epigenetika.....	20
3.2.5 Bioinformatika.....	21
3.2.6 Koristi nutrigenomike v prihodnosti.....	22
3.3 <i>Nutrigenetika</i>	23
3.3.1 Genetska variabilnost; polimorfizem enojnega nukleotida (SNP)	23

3.3.2	Interakcije med hranili in geni.....	25
3.3.2.1	Vpliv večkrat nenasičenih maščobnih kislin (VNMK) na apolipoprotein A1.....	25
3.3.2.2	Polimorfizmi apolipoproteina A5 (APO A5) in vpliv maščob.....	26
3.3.2.3	n-3 VNMK in endotelna sintaza dušikovega dioksida.....	26
3.3.2.4	Vpliv VNMK na gen arahidonske 5 – lipoksigenaze (5 – LOX)	26
3.3.3	Dietetik in nutrigenetski testi	27
3.3.3.1	Predstavitev nutrigenetskega testa.....	28
3.3.3.2	Etični vidik komercialnih nutrigenomskih storitev	31
4	ZAKLJUČEK	32
5	LITERATURA	33

KAZALO SLIK

Slika 1: Področja nutrigenomike: transkriptomika, proteomika in metabolomika.....	13
Slika 2: Grafičen prikaz poročila najdenih polimorfizmov.....	30

POVZETEK

"Hrana naj bo zdravilo in zdravilo naj bo hrana" je že v davnih časih poučeval Grški zdravnik Hipokrat. Do nedavnega so bile raziskave na področju prehrane usmerjene predvsem v proučevanje učinkov pomanjkanja ali presežka različnih hranil na zdravstveno stanje. V današnjem modernem času, ko se znanje genetike in izredni napredki v biotehnologijah prepletajo, nam vedi, nutrigenetika in nutrigenomika, pomagata pojasniti kako hrana vpliva na biološki sistem. S sekvencioniranjem humanega genoma smo dobili ogromno novih podatkov, ki jih lahko uporabimo za raziskave medsebojnih odnosov med geni in dejavniki okolja. Nutrigenomika, izredno obetavna veda prihodnosti, razkriva kompleksnost interakcij metabolnih poti hranil in hkrati bo v prihodnosti najverjetneje omogočala, s prilagojeno prehrano zdravljenje ali preprečevanje nastanka nekaterih bolezni. Zaključna naloga predstavlja nove "omske" tehnologije kot področja nutrigenomike, kamor prištevamo transkriptomiko, proteomiko, metabolomiko in epigenetiko. Poleg tega so v nalogi predstavljene posamezne interakcije med hranili in posameznimi polimorfizmi v genskem zapisu, kar proučuje nutrigenetika, ter presnovne in genetske dejavnike s prehrano povezanih bolezni. V prihodnosti bodo nutrigenetski testi pomembno orodje pri prehranski obravnavi posameznika, vendar je potrebno poudariti, da je le usposobljen prehranski svetovalec - dietetik, kvalificiran za postavljanje prehranskih intervencij.

Ključne besede : nutrigenomika, nutrigenetika, hrana, geni, polimorfizmi

ABSTRACT

In the age long past, the Greek physician and sage Hippocrates already taught that food should be the medicine and medicine should be the food. Until recently, research in the field of nutrition mainly focused on studying the effects of lack or excess of various nutrients on health. In today's modern times, when the knowledge of genetics and remarkable progress are intertwined in biotechnologies, can nutrigenomics and nutrigenetics help to explain how nutrients affect a biological system. With the sequencing of the human genome, we get a lot of new information that can be used to study relationships between genes and environmental factors. Nutrigenomics, a very promising science of the future, discloses the complexity of interactions of nutrients' metabolic pathways, and at the same time allows a possible treatment or prevention of some diseases, but only with an adapted diet. The purpose of this thesis is to present new "omic" technologies as areas of nutrigenomics (transcriptomics, proteomics, metabolomics, epigenetics); interactions between nutrients and various polymorphisms in the genetic code (under the study of nutrigenetics); metabolism-related genetic factors and diet-related diseases. In the future, nutrigenetic testing will become an important tool in the field of nutritional treatment, but it must be stressed that only a registered nutritional consultant – dietitian is qualified for setting dietary interventions.

Keywords: nutrigenomics, nutrigenetics, nutrients, genes, polymorphisms

1 UVOD

Do nedavnega so bile raziskave na področju prehrane v večini primerov usmerjene predvsem v proučevanje učinkov pomanjkanja ali presežka različnih hranil na zdravstveno stanje človeškega organizma. S sekvencioniranjem humanega genoma pa smo dobili ogromno podatkov, ki jih lahko uporabljamo za proučevanje medsebojnih odnosov med geni in dejavniki okolja. Podatki o genomu so sprožili zanimanje tudi za raziskave o vlogi genetskih variacij, s katerimi lahko razlagamo individualne razlike v odzivu na prehrano oz. na specifične sestavine hranil. Ti dve novi področji znanosti, poznani kot »nutrigenetika« in »nutrigenomika«, razširjajo osnovna znanja o medsebojnem vplivu življenjskih procesov in prehrane, ali specifičnih sestavin v njih. Nutrigenetika proučuje predvsem genetske razlike pri posamezniku in opredeljuje njihov vpliv na metabolizem posameznih hranil. Nutrigenomika pa se ukvarja s prilagajanjem prehrane genskemu ustroju posameznika. Za razliko od nutrigenetike je nutrigenomika bolj obsežna, saj vključuje naslednja področja: genomiko, transkriptomiko, proteomiko, metabolomiko in epigenetiko. Raziskave iz omenjenih področij omogočajo izredna odkritja, kljub temu pa točen mehanizem kako hranila preko interakcij s številnimi geni vplivajo na bolezenska stanja, ostaja nejasen (1 – 3).

V bližnji prihodnosti bi lahko nutrigenetika, predvsem pa nutrigenomika s svojim interdisciplinarnim pristopom, omogočila posameznikom z osebnimi dietami optimalen vnos hranil ter na ta način izboljšala zdravstveno stanje ljudi, kakor tudi odpravila dejavnike oziroma hranila ali sestavine hranil, ki bi lahko negativno vplivale na bolezensko stanje posameznika (4 – 7).

Nutrigenomika lahko, z odkritjem novih tehnologij, dopolni dosedanja raziskovanja nutrigenetike, ki so temeljila le na interakciji med posameznim hranilom in genom. Hranila vplivajo na stabilnost deoksiribonukleinske kisline (DNA), na popravljalne mehanizme, kakor tudi na samo izražanje genov. Številne sestavine v prehrani lahko spremenijo genetske in epigenetske procese in tako vplivajo na zdravstveno stanje (8 – 10).

Za prehranskega svetovalca bo poznavanje in uporaba novih znanj s področja interakcij med genom in hranilom predstavljalo izredno orodje, vendar je uvajanje nutrigenomike v

izobraževalni sistem počasno, predvsem zaradi velikega obsega kompleksnih podatkov (11).

2 NAMEN IN CILJ NALOGE:

V prihodnosti bo razumevanje in uporaba znanj s področja nutrigenomike ključnega pomena za prehranskega svetovalca. Zato je namen zaključne projektne naloge, s pomočjo literature, predstaviti novi področji znanosti, poznani kot »nutrigenetika« in »nutrigenomika« in prikazati posamezne interakcije in povezave med genskimi polimorfizmi in sestavinami hrane ter povečanim tveganjem za razvoj različnih obolenj.

Cilji naloge:

- a) predstaviti novi področji znanosti, poznani kot »nutrigenetika« in »nutrigenomika«,
- b) prikazati posamezne interakcije in povezave med genskimi polimorfizmi ter sestavinami hrane.

Predvidena raziskovalna vprašanja:

- Ali je poznavanje področji nutrigenetike in nutrigenomike za dietetika pomembno?
- Ali imata področji nutrigenetika in nutrigenomika v prihodnosti velik potencial?
- Ali so posamezne interakcije med geni in hranili pomembne za preventivo in/ali poznavanje poteka posamezne bolezni?

3 PREGLED IN ANALIZA LITERATURE

3.1 PREHRANA, ZDRAVJE IN NASTANEK BOLEZNI

Naša potreba po hrani je prvinska, naš odnos do nje pa zapleten in se nenehno spreminja. V razvitem svetu hrana mnogim predstavlja le užitek, kuhanje pa predstavlja sprostitve v prostem času. Nasprotno temu, telo potrebuje hrano le za preživetje. Evolucijsko se je čutilo za okus razvilo kot primarna obramba pred toksini, poleg tega pa deluje kot senzor, ki nam pomaga odkriti hrano z visoko energetske vsebnostjo. Vendar nas naša prirojena želja po sladkem in po maščobah vodi do pretiranega vnosa hrane, ki je bogata predvsem z enostavnimi ogljikovimi hidrati in maščobami (12).

Spremembe v prehranjevalnih navadah, s prevzemanjem zahodnjaške prehrane z veliko sladkorja in maščobami, kakor tudi sedeči življenjski slog, so celo v državah v razvoju privedli do povečanega pojava debelosti in posledično tudi do bolezni srca ter ožilja (13). V razvitih državah so s prehrano povezane bolezni glavni vzrok smrti. Načrtovanje jedilnika in način prehranjevanja so z nastankom raznih obolenj tesno povezani, vendar so si rezultati številnih epidemioloških študij večkrat nasprotujoči (6).

Tako sta zanesljivost in znanstvena kakovost, zaradi pomanjkanja kvalitetnih podatkov, vprašljivi. Pri epidemioloških študijah največjo težavo predstavlja predvsem genetska neokarakterizacija populacije. Težavno je že samo načrtovanje študij, saj vključujejo veliko število udeležencev. Trenutno potekajo raziskave, ki s pomočjo novih tehnologij, epidemioloških pristopov in mednarodnega povezovanja, poskušajo ugotoviti kako prehrana in življenjski slog vplivata na tveganje za nastanek bolezni. Interheart je mednarodna študija, s katero so proučevali povezavo med prehranjevanjem in nastankom miokardnega infarkta. Študija je, med leti 1999 in 2003, vključevala 5.761 bolnikov ter 10.646 kontrolnih preiskovancev iz 52 držav. Raziskovalci študije Interheart so ugotovili, da je vzrok za tretjino svetovnega tveganja za miokardni infarkt prav razširjenost prehrane z visoko vsebnostjo živalskih izdelkov, ocvrtih jedi in slanih prigrizkov. Po drugi strani pa je zmerna prehrana z veliko sadja in zelenjave povezana z nizkim tveganjem za miokardni infarkt (6).

Mejo med zdravjem in boleznijo pogosto opredeljuje kompleksno ravnotežje med dvema elementoma; življenjski slog na eni strani in genetika na drugi strani (10).

3.1.1 ZGODOVINSKI PRISTOP PROUČEVANJA VPLIVA PREHRANE NA ZDRAVJE IN BOLEZEN

Spoznanja na katerih temelji nutrigenomika segajo v osemnajsto stoletje, vendar so povezavo med hrano in zdravjem poznale že stare civilizacije (Egipt, Grčija, Rim, Perzija,...). V teh civilizacijah so obstajala lastna pravila glede prehrane, ki veljajo še danes. Nekatera živila so se uporabljala kot zdravila (npr. uporaba česna med Starimi Egipčani). Že leta 1500 p.n.š. so nočno slepoto zdravili z oralno ali topično aplikacijo kuhanih jeter, vendar so vitamin A odkrili komaj v 20. stoletju (14, 15).

Pred osemnajstim stoletjem je bilo narejenih malo znanstvenih raziskav o sestavi in presnovi hrane. Raziskovalci tistega časa so bili omejeni le na opazovanje poteka ali pojava bolezni. Prvi znanstvenik, ki je izvedel raziskavo in odkril osnove presnove, je bil oče moderne kemije Antoine Lavoisier. Lavoisier je izvedel prvi eksperiment, ki je pokazal kaj se zgodi s hrano, ko jo pogoltnemo. Verjel je, da je hrana »gorivo« in, da presnova deluje podobno kot motor na izgorevanje, saj pri obeh procesih nastaja stranski produkt - ogljikov dioksid. Da bi potrdil svojo teorijo, je leta 1780 izumil nov tip naprave; ledeni kalorimeter. V komoro obloženo z ledom je postavil poskusnega zajčka. Zaradi oddane toplote se je led raztalil. Pretehtal je vodo in na ta način ocenil toploto, ki jo je oddal zajček. S tem eksperimentom je postavil temelj poteka presnove (14, 15).

Do konca prve polovice devetnajstega stoletja so znanstveniki odkrili glavne elemente, ki se nahajajo v hrani: ogljik, dušik, vodik in kisik. Tako so sestavine živil razdelili v štiri skupine: ogljikove hidrate, maščobe, beljakovine in vodo. Kljub temu pa kemijske sestave živil še niso poznali. Zatem je nemški kemik Justus von Liebig iznašel prvo napravo za analizo ogljika in organskih spojin. Za odkritjem makro-hranil se je pričela doba raziskovanja mikro-hranil. V začetku dvajsetega stoletja so pričeli z raziskovanjem bolezni, ki so povezane s pomanjkanjem mikro-hranil. Tako je poljski biokemik Casimir Funk, ki je proučeval bolezen beriberi, leta 1912 izoliral substanco tiamin in jo poimenoval

»vitalni amin«, iz česar izhaja beseda vitamin. Do leta 1944 je bilo odkritih že toliko mikro-hranil, da so bili prepričani, da glede prehrane ni moč odkriti ničesar drugega več, vendar je to bil komaj začetek (14, 15).

Aprila, leta 1953, sta James Watson in Francis Crick v znanstveni reviji *Nature* objavila strukturo molekule DNA, dvojno vijačnico, nosilko informacijskega zapisa, ki se prenaša iz ene generacije v drugo. Prelomnica pri proučevanju vpliva hranil na organizem pa je nastala v zadnjih dveh desetletjih. Leta 1990 se je začel *Projekt človeški genom*, ki je trajal 13 let. Razkril je človeško genetsko zasnovo, 20.000 do 25.000 genov in 3 milijarde kemijskih baznih parov, ki gradijo DNA. Sledila so velika odkritja na področju prehranske genomike, ki so privedla do spoznanja, da učinke prehrane na zdravje in bolezni ni mogoče razumeti brez globljega razumevanja delovanja hranil na molekularni ravni (16).

Funkcionalna analiza na ravni genoma - obsežno DNA sekvencioniranje in razkritje heterogenosti in variacije regij kodirajočih genov (polimorfizmi), genskega izražanja (transkriptomika), proteinske translacije (proteomika) in proučevanje metabolitnih poti (metabolomika) so v sedanjem času popolnoma razvite tehnike. Preiskave molekularnih poti presnove hranil z nutrigenomskim pristopom bodo, tudi v prihodnosti, veliko pripomogle k razumevanju medsebojnega vpliva med genotipom, okoljem in prehrano (17).

3.1.2 PRESNOVNI IN GENETSKI DEJAVNIKI S PREHRANO POVEZANIH BOLEZNI

V zadnjem desetletju se je razumevanje bolezni, ki pretijo človeku izjemno izboljšalo. Nove tehnologije omogočajo izredna odkritja na področju genetike in molekularne biologije. Do sedaj je bilo odkritih približno 1000 genov povezanih z boleznimi, 97% od teh pa je povezanih z monogenetskimi boleznimi, katerih vzrok je le en ne funkcionalen gen v celotnem genomu. Prilagojena dieta lahko prepreči zaplete nekaterih zelo redkih monogenetskih bolezni, kot so galaktozemija ali pa fenilketonurija. V nasprotju z redkimi monogenetskimi boleznimi, se v zahodnem razvitem svetu večja število rakavih obolenj, debelosti, diabetesa in srčno-žilnih bolezni. Naštete bolezni so splet bioloških disfunkcij

organizma in posledica vpliva večjega števila genov. Ugotavljanje učinkovitih prehranskih ukrepov za preprečevanje tako zapletenih bolezni je ambiciozen cilj raziskovalcev v nutrigenomiki, kjer ni potrebno poznati le vpliva posameznih hranil na gensko ekspresijo, ampak tudi interakcijo med več hranili hkrati, ter na različne biološke funkcije (18).

Hranila, poleg vseh svojih funkcij, lahko vplivajo na izražanje genov in s tem neposredno (direktno) ali posredno tudi na presnovo. Hrana lahko preko mehanizmov genskega izražanja vpliva na razvoj bolezni srca in ožilja, na razvoj sladkorne bolezni tipa 2, kakor tudi na razvoj nekaterih rakavih obolenj, zlasti raka prebavil in hormonsko odvisnih rakavih obolenj kot so: rak dojke, prostate in jajčnikov. Za popolno razumevanje vloge hranil je potrebno vsestransko razumevanje skladnosti procesov, ki jih proučujejo genetika, epigenetika, transkriptomika, proteomika in metabolomika (5, 6, 19).

3.1.2.1 PREHRANA IN GENETSKI DEJAVNIKI V POVEZAVI Z BOLEZNIMI SRCA IN OŽILJA

Pojavnost obolevnosti za boleznimi srca in ožilja je v zadnjem stoletju zelo narasla. V začetku 20. stoletja je bolezen veljala za relativno redko, saj so v velikih mestnih bolnišnicah v povprečju sprejeli le po enega bolnika na mesec. V današnjem času, po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), v svetovnem merilu vsako leto umre več kot 12 milijonov ljudi. Že od leta 1940 so bolezni srca in ožilja javni zdravstveni problem. Številne raziskave se osredotočajo na biokemične, okoljske in druge dejavnike tveganja. Pomembno vlogo pri razvoju bolezni srca in ožilja ima metabolni sindrom, katerega opredeljuje skupina presnovnih motenj: abdominalna debelost, dislipidemija, hiperglikemija, insulinska rezistenca in hipertenzija. Naštete presnovne motnje pa so poglaviti dejavniki tveganja pri razvoju bolezni srca in ožilja (20).

Z raziskovanjem in razumevanjem delovanja presnovnih procesov na molekularni ravni bi lahko odkrili »skupnega povzročitelja« našteti dejavnikov. Genetski in okoljski dejavniki so vključeni tako pri boleznih srca in ožilja, kakor tudi pri metabolnem sindromu (20).

Sredozemska prehrana velja za optimalno varovalno dieto. Zanj je značilna prisotnost razmeroma velike količine sadja, zelenjave, oreščkov in enkrat - nenasičenih ter večkrat - nenasičenih maščobnih kislin (ENMK in VNMK). Številne raziskave so dokazale koristi sredozemskega načina prehranjevanja pri preprečevanju in nastanku bolezni srca in ožilja. Priporočila preventivne strategije temeljijo predvsem na zmanjšanju maščob, vendar se v zadnjem času ugotavlja, da je bolj pomembna vrsta maščobe, kakor pa zaužita količina maščob. Tako je lahko prehrana v veliki meri tudi pomemben zaščitni dejavnik pri razvoju boleznih srca in ožilja (21).

Prehranski dejavniki močno prispevajo k razvoju bolezni srca in ožilja. Pod drobnogled so bile največkrat vzete predvsem VNMK (n-3 in n-6). Živilo v katerem prevladujejo nasičene maščobe ali n-6, lahko predstavlja tveganje za srčno-žilna obolenja, vendar je metabolizem maščob v telesu, različno uravnavan prav zaradi razlik v genih, ki imajo pomembno vlogo pri presnovi maščobnih kislin (5).

Tako so nutrigenetske študije dokazale pozitiven učinek diete z nizko vsebnostjo maščob in holesterola, pri posameznikih, nosilcih apoE4 alela na genu apolipoproteina E (APOE). Ugotovljen je bil tudi pozitiven učinek diete z visokim vnosom VNMK, na višanje plazemskega HDL holesterola in sicer pri homozigotih, nosilcih alela A na mestu -75 zgoraj omenjenega gena (20).

3.1.2.2 PREHRANA IN GENETSKI DEJAVNIKI V POVEZAVI Z RAKOM

Če izključimo genske mutacije in poklicno izpostavljenost na kancerogene kemikalije, je prehrana najbolj pomemben dejavnik tveganja za nastanek raka. Hranila lahko vplivajo na nastanek raka v specifičnih tkivih z naslednjimi procesi: z vnetjem, s hormonsko regulacijo, s celično diferenciacijo, lahko vplivajo na popravila DNA, na apoptozo in na celično rast (22). Študije so dokazale, da bi lahko z dieto smrtnost zaradi raka zmanjšali za 35%, pri raku želodca in debelega črevesa pa celo do 90%, pri nekaterih drugih rakih pa do 50% (pri raku endometrije, žolčnika, pankreasa, raku dojke, pljučnem raku, raku materničnega vratu, raku na ustih in požiralniku) (2).

Za nekatere sestavine hranil so dokazali povezavo med pomanjkanjem hranila in nastankom raka. Pomanjkanje metilnih donorjev (folat, vitamin B 12, holin, metionin) ali inhibicija encimov, ki sodelujejo pri metilaciji DNA (metiltransferaze), vodi v aktivacijo transpozonov in utišanje nekaterih promotorskih regij. Takšen proces vodi v hipometilacijo DNA, utišanje tumor supresorskih genov, spremembe v genotipu zaradi slabšega zvitja kromosomov, spremembe v genskem izražanju, celičnem fenotipu in pomeni večje tveganje za nastanek raka. VNMK, predvsem n-3 maščobne kisline, ugodno vplivajo na inhibicijo rasti tumorskih celic, vendar so točni mehanizmi izražanja genov še predmet raziskav. Enostavnejši mehanizem interakcije VNMK z geni poteka preko specifičnega transkripcijskega dejavnika. Najbolje poznan je receptor, ki je aktiviran s proliferatorjem peroksisomov (PPAR). S pomočjo vezavnega proteina se VNMK po vstopu v celico prenesejo do jedra. Sledi interakcija s PPAR, ki se v promotorskem območju določenih genov lahko veže na specifično zaporedje molekule DNA in posledično vpliva na izražanje določenih genov (2, 3).

Veliko različnih hranil, kakor tudi priprava hrane, vpliva na razvoj in potek različnih rakavih obolenj. Pri proučevanju kompleksnosti interakcije hrane in rakavih obolenj je potreben integriran pristop in uporaba hkratnih metod, kar bo omogočilo preventivo, detekcijo in možno eliminacijo rakavega obolenja (19).

3.1.2.2.1 RAK PROSTATE IN VEČKRAT NENASIČENE MAŠČOBNE KISLINE

VNMK so esencialni makronutrienti. Poznamo dve vrsti VNMK s pozitivnimi učinki na telo: n-3 in n-6 maščobne kisline, ki lahko uravnavajo izražanje genov. Ker imajo sposobnost vezave na določen tip transkripcijskih faktorjev, je njihov učinek podoben učinku hormonov (6). Alfa-linolenska kislina (ALA; 18:3n-3) je naj pogostejše zaužita n-3 maščobna kislina v zahodnjaški prehrani. Prisotna je v semenih (konoplino, laneno, itd.), oreščkih in zeleni listnati zelenjavi. ALA je tudi predhodnik v sintezi eikozapentaenojske kisline (EPA; 20:5n-3) in dokozaheksaenojske kisline (DHA; 22:6n-3), vendar je ta pretvorba v telesu zanemarljiva. Večje koncentracije EPA in DHA vsebujejo predvsem velike morske mastne ribe plenilke, kot so: tuna, losos in druge. EPA in DHA imajo

pomembno zaščitno vlogo, saj inhibirajo rast tumorske celice prostate, kar so dokazale študije s celičnimi linijami človeškega tumorja prostate in živalskih modelov. Maščobne kisline EPA in DHA večinoma ugodno vplivajo na inhibicijo rasti tumorja prostate tako, da se namesto arahidonske kisline (AA; 20:4n-6), vgradijo v fosfolipidno membrano tumorske celice in tako uravnavajo rast celice tumorja prostate (23).

Linolna kislina (LA; 18:2n-6) je naj pogosteje zaužita n-6 maščobna kislina v prehrani, katera je v velikih koncentracijah prisotna v rastlinskih oljih. V celodnevni prehrani posameznika je priporočena potreba po n-6 esencialnih maščobah 2,5% energijskega deleža, medtem ko n-3 maščobah pa 0,5% dnevnih energijskih potreb. Študije na celičnih linijah so pokazale, da dolgotrajna n-6 maščobna kislina spodbuja rast tumorske celice prostate. Pri tem je vpletenih več zapletenih procesov. V pomembnem procesu sodeluje AA, ki kot derivat LA, s pomočjo encima ciklooksigenaze-2, inhibira biosintezo eikozanoidov iz LA. Eikozanoidi, ki nastanejo iz AA, kot je npr. prostaglandin E₂, pa po drugi strani močno stimulirajo rast tumorske celice pri poskusih z živalskimi modeli in celičnimi linijami tumorskih celic prostate (3, 23).

Poleg učinka LA, so proučevali tudi delovanje ALA; ugotovili so tako inhibitorne, kot stimulatorne učinke ALA v povezavi z rastjo tumorja prostate (23).

3.1.2.3 PREHRANA IN GENETSKI DEJAVNIKI V POVEZAVI Z DIABETESOM

TIPA 2

Diabetes mellitus je kronična podedovana ali pridobljena bolezen, ki nastane kot posledica pomanjkljivega proizvodnje ali kot posledica neodzivnosti tarčnih celic na pankreasni hormon inzulin. Omenjene motnje inzulina, povzročijo višanje koncentracije glukoze v krvi, kar lahko okvari krvožilje kot tudi živčni sistem. Diabetes tipa 2 (90% vseh bolnikov) se odraža kot posledica neprimerne odziva celic na inzulin. Normalne krvne vrednosti glukoze na tešče, pri zdravem subjektu znašajo od 70 do 100 mg/dl. Pri povišani vrednosti glukoze nad 126 mg/dl (pri vsaj dveh naključnih krvnih analizah na tešče) se diagnosticira diabetes tipa 2 (24, 25).

Epidemija sladkorne bolezni tipa 2 je postala svetovni zdravstveni problem. Znanstveniki predvidevajo, da se bo oboletost med odraslo populacijo od sedanjih 285 milijonov do leta 2030 povečala na 366 milijonov obolelih. Epidemija diabetesa je povezana predvsem s pretiranim uživanjem in lahko dostopnostjo energijsko bogatih živil, prenasajenimi zlasti z enostavnimi ogljikovimi hidrati. Vendar pa ugotavljanje vzročnosti med dejavniki okolja (prehrana, življenjski slog) in odzivom posameznika (gensko izražanje) ni tako enostavno (26).

Večina genov, ki so do sedaj bili odkriti v povezavi z diabetesom tipa 2 ni direktno povezanih z boleznijo, temveč njihovi produkti preko številnih biokemičnih, regulatornih in signalnih poti vplivajo na razvoj bolezni. Genetske študije pospešeno proučujejo vzročnost genov. Do sedaj je bilo najdenih sedem ključnih genov, ki so povezani z diabetesom tipa 2. Težava nastopi predvsem pri analitični obdelavi pridobljenih podatkov: povezave med geni, hranili in drugimi spremenljivkami, ki vplivajo na zdravje in razvoj bolezni (25). Trenutno potekajo številne raziskave, kot je npr. mednarodna interdisciplinarna študija InterAct, ki zajema 350 000 udeležencev iz osmih evropskih držav (6, 27).

Genetski vplivi na diabetes tipa 2 so bili dosledno dokazani v študijah, ki so zajemale cele družine in/ali ožje sorodnike. Glu23Lys polimorfizem (E23K) v genu kalijevega kanalčka (KCNJ11) je bil v več študijah povezan z diabetesom. Raziskan polimorfizem Pro12Ala v genu peroksisom proliferator-aktivirajočega receptorja gama (PPARG) je bil povezan s 15% manjšim tveganjem za diabetes tipa 2, medtem ko je gen transkripcijskega faktorja TCF7L2 bil povezan z dvakrat večjim tveganjem. Slednji je odgovoren za glukostazo in izločanje inzulina. Poleg tega pa so bile pokazane tudi številne interakcije med različnimi genskimi polimorfizmi in hranili oz. sestavinami hranil. Tako npr. polimorfizem rs7903146 gena TCF7L2, vpliva na pojavnost diabetesa tipa 2 v odvisnosti od uživanja polnozrnatih žit. Dnevno uživanje 50 g polnozrnatih žit, naj bi za 14% znižalo dejavnik tveganja oboletosti za diabetes, pri homozigotih CC polimorfizma rs7903146, medtem ko pri nosilcih T alela, ni bilo zaznati ugodnih učinkov (26).

3.1.2.4 PREHRANA IN GENETSKI DEJAVNIKI V POVEZAVI Z DEBELOSTJO IN VNETJEM

Vnetni procesi imajo pomembno vlogo pri boleznih srca in ožilja, rakavih obolenjih, diabetesu, debelosti, navsezadnje pa tudi pri Alzheimerjevi in drugih bolezni. Genetske razlike posameznikov narekujejo različen vnetni odgovor na bolezen, kar posledično spremeni potek same bolezni. Razumevanje in proučevanje polimorfizme genov, ki kodirajo zapis za družino vnetnih posrednikov kot so: adipokini, interleukin 1 (IL-1) in interleukin 6 (IL-6), predstavlja možnost identifikacije zdravih osebkov, ki so kot potencialni kandidati podvrženi dejavnikom tveganja omenjenih bolezni. Zaradi vpliva hranil na ekspresijo genov, je prav prehrana velik dejavnik pri preprečevanju škodljivega vnetnega procesa in posledično bolezni (28).

Debelost vpliva na nastanek kroničnega sistemskega vnetja. Znanih je na stotine genov, ki imajo vlogo pri debelosti, vendar je popolno razumevanje gensko - okoljskih interakcij še vedno neznanka, ki ovira razvoj učinkovite preventivne strategije in terapije. Nove raziskave so pokazale, da belo maščobno tkivo ni le skladišče lipidov, vendar je pomemben endokrini organ, ki proizvaja molekule imenovane adipokine: tumor nekrozni faktor alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) in adiponektin. Adipokini vplivajo na različne biološke funkcije, kakor tudi na apetit. Povečani adipociti skupaj z infiltracijo makrofagov povzročijo povečano izločanje pro-vnetnih adipokinov (4).

Veliko raziskav je osredotočenih na dejavnike, ki bi pojasnili uravnavanje adipokinov in drugih vnetnih mediatorjev. Maščobne kisline zaužite s prehrano vplivajo na metabolizem maščobnega tkiva in vnetne procese. Nasičene maščobne kisline lahko v maščobnem tkivu aktivirajo TLR4 receptor in posledično sprožijo sproščanje vnetnih adipokinov. Nastane lokalizirano vnetje, ki se nato razširi po celotnem organizmu. Študije so pokazale, da je vnetje belega maščobnega tkiva povezano z boleznimi debelosti, kot npr. bolezni srca in ožilja in diabetesom tipa 2. Proučevanje povezave med debelostjo, maščobnimi kislinami in geni pa še dodatno otežujejo variacije (polimorfizmi) genov, ki kodirajo zapis za TNF- α , IL-6 in adiponektin. Nove raziskave, kjer so identificirali nekaj polimorfizmov na omenjenih genih, pri naslednjih genotipih dokazujejo večjo nagnjenost k debelosti:

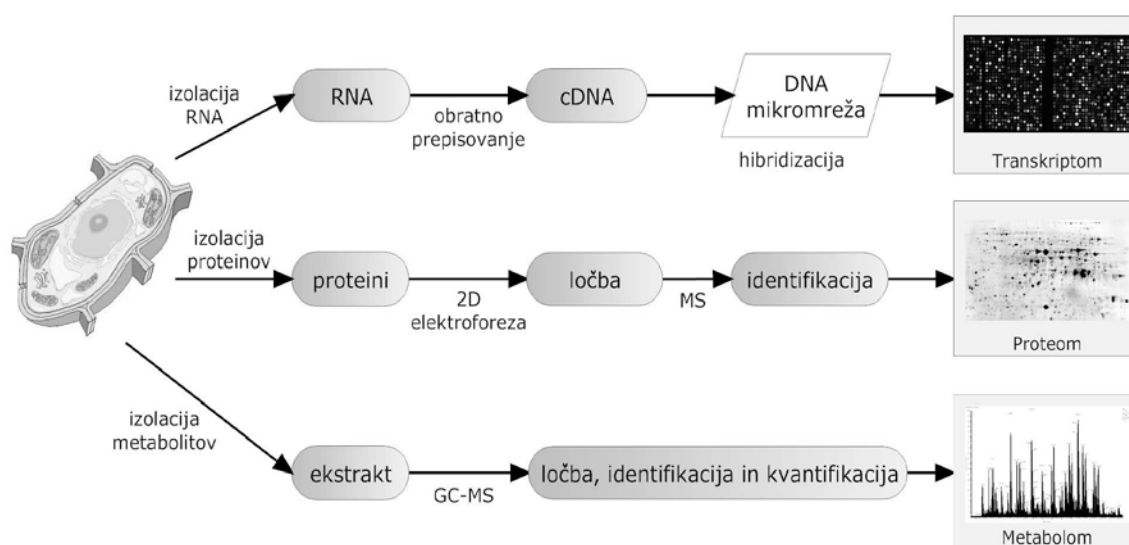
Z debelostjo povezan polimorfizem -308G/A, v genu, ki kodira zapis za TNF- α , poveča transkripcijsko aktivnost TNF- α in posledično poveča vnetne procese. Drugi odkriti polimorfizmi, ki pripomorejo k fenotipu debelosti: m1254 A>G in i33708 A>G na genu metalopeptidaze 17 (ADAM17) (4). Pokazanih pa je tudi ogromno polimorfizmov, ki interagirajo s posameznimi sestavinami hranil in vplivajo na vnetne procese, ki so povezani z debelostjo.

3.2 NUTRIGENOMIKA: AKTIVNOST GENOMA KOT ODGOVOR NA PREHRANO

Nutrigenomika ali prehranska genomika je veda, ki proučuje vpliv genetskih razlik, interakcijo ali ekspresijo genov, epigenetske pojave in razmerje metabolitov v povezavi z določenim hranilom. Namen nutrigenomike je na osnovi genotipa prilagoditi prehransko strategijo posamezniku in tako s prehrano vplivati preventivno ali celo kurativno. Nutrigenomika je osnovana na podlagi dveh pomembnih znanstvenih dognanjih:

- hrnila vplivajo na ekspresijo genov,
- v odvisnosti od genotipa posameznika se hrnilo presnavlja različno hitro, metabolne poti so lahko nekoliko spremenjene, kar lahko vpliva na zdravstveno stanje posameznika.

Za razumevanje kompleksnih bioloških procesov *in vitro*, kakor tudi *in vivo*, na nivoju genetike, molekularne biologije, biokemije, celične biologije in fiziologije, se pri nutrigenomskih raziskavah uporabljajo "omske tehnologije": transkriptomika, proteomika in metabolomika (Slika1). Pridobljene podatke še nadaljnjo proučujejo; interaktomika (interakcije med molekulami, predvsem proteini) in fluksomika (časovna dinamika molekul v celici) (5, 30).



Slika 1: Področja nutrigenomike: transkriptomika, proteomika in metabolomika. Vir: 31

Pri nutrigenomskih raziskavah se uporabljajo različni raziskovalni sistemi; od *in vitro* gojenih celic do živali in ljudi. Pri večini genov, poteka njihova aktivacija le v določenih organih ali tkivih, zato za svoje izražanje zahtevajo ustrezen biološki material. Zaradi etičnih in medicinskih omejitev, se za poskuse pri katerih je potreben odvzem biološkega tkiva, najbolj uporabljajo celični in živalski modeli (miške, podgane ali prašiči). Najbolj uporabljene celične linije kloniranih humanih ali živalskih celic so: humani Caco-2 in HT29 (predstavljajo humani kolorektalni adenokarcinom), humani HepG2 (predstavljajo hepatocelularni karcinom) in mišji 3T3-LI (pre-) adipociti (predstavljajo maščobno tkivo). Celice gojene v celičnih kulturah nimajo naravnega stika z drugimi celicami, kakor tudi ni prisotnega naravnega tkivno specifičnega obnašanja, čemur je potrebno prilagoditi interpretacijo končnih rezultatov. Kot živalski modeli pa se najpogosteje uporabljajo genetsko modificirane miši, kot npr. ApoE3L miške, ki imajo vgrajen humani ApoE gen. Ker je maščoba takšne miši podobna človeški, je model zelo primeren za proučevanje interakcije med hranili in geni (30).

Najbolj zanimiv raziskovalni sistem so ljudje. Za razliko od celic in poskusnih živali, kjer lahko pridobimo točen podatek o vnosu hranil in o prehranskem stanju, je pri ljudeh bistveno bolj zapleteno. Za pridobivanje podatkov o prehrani in življenjskem slogu se uporabijo retrospektivne metode: beleženje prehrane za nazaj (zgodovina prehranjevanja), jedilnik prejšnjega dne ali vprašalnik o pogostosti uživanja hrane. Vprašalnik o pogostosti uživanja hrane je najbolj uporabljena metoda v nutrigenomiki, kakor tudi pri večini prehrabnih epidemioloških študij. Kvantitativni vprašalnik mora biti sestavljen tako, da predvideva tipične prehranjevalne navade potencialnih anketirancev. Na podlagi interpretacije odgovorov se določi celovito oceno prehranskega vnosa. Težava pri sestavi vprašalnikov pa nastopi prav zaradi raznolikosti prehranjevalnih navad. Razlike v prehranjevalnih navadah se nanašajo na spol, starost, etnično in versko pripadnost, kakor tudi na lokacijo kjer posameznik prebiva. Zaradi slabih prehranjevalnih navad je potrebno v vprašalniku poudariti tudi živila, ki povečujejo vnos maščob v celodnevni prehrani (ocvrte in pečene jedi, polnomastno mleko, mastne mesne jedi). Za optimalno ocenjevanje zaužitih količin se uporabijo: merska orodja, domače mere, slike, modeli živil ali živila sama. Vprašalnik mora izpolnjevati usposobljen dietetik, ki posameznika pravilno in natančno izpraša in nepristransko pomaga pri navajanju podatkov (3).

3.2.1 TRANSKRIPTOMIKA

Izmed vseh "omskih" tehnologij se je najhitreje razvila transkriptomika, ki na nivoju celotnega genoma ali le dela proučuje izražanje genov preko transkripcijskih dejavnikov, količine infomacijske ribonukleinske kisline (mRNK) in drugih nekodirajočih RNK (31). Transkriptom je popoln nabor vseh transkripcij in je posledica izražanja genov pri specifični razvojni fazi celice v določenem fiziološkem stanju. Razumevanje transkriptoma je bistvenega pomena pri razlagi funkcionalnih elementov genoma, kakor tudi pri odkrivanju molekularnih elementov celic in tkiv (32).

Najpogostejša metoda, ki se uporablja v transkriptomiki je metoda DNA mikromreže (angl. DNA microarray) ali DNA (mikro)čip (30). Trenutno je to najboljša metoda celostnega spremljanja gradnikov bioloških sistemov na ravni genoma. Mikromreže so sestavljene iz zelo kratkih odsekov DNA, (oligonukleotidov, produktov PCR, plazmidov ali genomske DNA), ki so naneseni na točno določenem mestu na nosilcu, ki je običajno izdelan iz posebnega stekla (31, 33). Za proučevanje človeške mRNK se uporabljajo mikromreže, ki vsebujejo tudi do 30.000 sond, katere dejansko predstavljajo vsak posamezen gen (30). Število molekul na mikromreži je lahko od nekaj 100 (majhne gostote) do nekaj 1.000 (velike gostote). mRNK iz kontrolnega in preiskovalnega vzorca se uporablja za sintezo komplementarne DNA (cDNA), ki se hibridizira z elementi na mikromreži. Po vezavi se nespecifične elemente DNA izpere tako, da le hibridizirana mesta tvorijo tako imenovane spote, katere se nato analizira z optičnim čitalcem na osnovi barvnega signala. Na tovrsten način se lahko v kratkem času preiskuje izražanje večjega števila genov in ugotovi določene genske informacije (31, 33).

DNA mikromreže se uporablja v medicini: pri postavljanju diagnoze bolezni, kakor tudi pri ugotavljanju odziva pacienta na bolezen ali zdravilo. Vse pogosteje pa DNA mikromreže postajajo potencialno orodje pri nutrigenomiki, s pomočjo katerih se proučuje vpliv hrana na transkriptom v določeni celici, v danem fiziološkem stanju (31, 33).

Druge metode ki se uporabljajo pri transkriptomiki:

- Tehnika verižne reakcije s polimerazo (PCR) v realnem času omogoča natančno določanje količine DNA in RNK v vzorcu. Je natančna, vendar omogoča proučevanje izražanja le nekaj 100 genov hkrati.
- Tehnika zaporedne analize izražanja genov (SAGE), ki temelji na restrikciji cDNA prepisane iz mRNK, s številnimi encimi.
- Tehnika masovno vzporednega sekveniranja zapisa (MPSS), ki temelji na *in vitro* kloniranju cDNA delcev iz mRNK (31).

3.2.1.1 PRIMER ŠTUDIJE: VPLIV OGLJIKO-HIDRATNEGA IN BELJAKOVINSKEGA ZAJTRKA NA IZRAŽANJE GENOV

Odkrivanje novih bioloških označevalcev in profiliranje genoma s tehniko mikromrež ima v prehranski genomiki zelo velik potencial. V intervencijskih študijah se lahko na podlagi transkriptomske analize proučuje vpliv hranil na izražanje genov. J. van Erk in sod. (34) so v študiji ugotavljali mehanizme, ki glede na različno makro hranilno sestavo določajo razlike v občutenju sitosti zaužitega obroka. Analizirali so vpliv ogljiko-hidratnega in beljakovinskega zajtrka na izražanje genov, v povezavi s hormonskim uravnavanjem sitosti.

V študiji je sodelovalo petnajst zdravih moških s povprečnim indeksom telesne mase 21,6 in s povprečno starostjo 20,5 let. Osebki so zjutraj, na tešče, zaužili enega od dveh izokaloričnih obrokov, posebej prirejenih za potrebe študije, ki so se razlikovali po vsebnosti ogljikovih hidratov (OH) in beljakovin (B). Oba obroka sta bila na mlečni osnovi z maso 400g, razlikovala pa sta se po energijskem deležu posameznih makro-hranil: prvi obrok je vseboval 47% OH in 19,3% B, drugi obrok pa je vseboval 14,1% OH in 58,1% B. Obema obrokoma so dodali 1,5g paracetamola, da so lahko raziskovalci izmerili hitrost praznjenja želodca (34).

Rezultati študije so, glede na zaužit obrok z različnim deležem OH ali B, pokazali razlike v genskem izražanju. Analiza pridobljenih podatkov profila genske ekspresije je razkrila 317 izraženih genov po zaužitju obroka, bogatega z OH in 919 izraženih genov po zaužitju obroka, bogatega z B. Na podlagi statistične obdelave podatkov, so gene razvrstili za nadaljnje analize v tri skupine: 141 genov ki so bili izraženi kot odgovor na OH in B obrok, 176 genov izraženih kot odgovor na OH obrok in 778 genov izraženih kot odgovor na B obrok (34).

Analize so pokazale, da po zaužitju obroka, bogatega z OH, pride do manjše aktivnosti izražanja genov povezanih z metabolizmom glikogena. V kolikor pa zaužijemo obrok, bogat z B, zaznamo manjšo aktivnost izražanja genov vključenih v sintezo proteinov in ribosomalno aktivnost. Na podlagi rezultatov so znanstveniki pojasnili, večji občutek sitosti in mehanizme, ki vodijo v uspešnost beljakovinskih diet pri izgubi telesne maščobe (34).

3.2.2 PROTEOMIKA

Proteom je definiran kot celokupni nabor proteinov v določeni celici, tkivu ali organizmu, proteomika pa, veda ki proučuje globalno analizo funkcije izražanja genov na nivoju proteinov (35).

Iz enostavne tehnike se je proteomika v zadnjem desetletju razvila v kompleksno vedo, ki nudi širok nabor pristopov pri analizi proteinov. Večina teh pristopov temelji na masni spektrometriji, podprti s tehnikami proteinske separacije. Dvodimenzionalna gelska elektroforeza je nadomestila različne oblike kromatografij, ki v enem samem eksperimentu omogočajo analizo preko tisoč proteinov. Metoda označevanja peptidov s stabilnimi izotopi omogoča tudi natančno določitev relativnih razlik v izražanju proteinov. Masna spektrometrija je tudi pomembno orodje pri iskanju biomarkerjev in proučevanju celične signalizacije. Najbolj obetavno orodje v prihodnosti pa zagotovo predstavlja proteinska mikromreža, s katero bo možno izoblikovanje proteinsko interakcijskih map (ang. protein interaction map) (35).

Proteom, v primerjavi s transkriptomom, prikaže bolj realno sliko aktivnosti celice, saj so prav proteini nosilci funkcij v celici. Zaradi različnih posttranslacijskih sprememb lahko majhno število kodirajočih genov (približno 25.000 v človeškem genomu) določa veliko večje število različnih proteinov. Gen lahko proizvaja šest do deset različnih proteinov, zato je proteom veliko bolj kompleksen kakor genom. Zaradi velike kompleksnosti proteoma, je analiza zahtevnejša od analize transkriptoma (30, 31).

3.2.2.1 NUTRIPROTEOMIKA

Interakcije bioaktivnih snovi se v povezavi z genskim izražanjem lahko odražajo v funkcionalnosti nastalega proteina. Spremembe v izražanju proteinov se lahko kažejo v represiji ali indukciji sinteze proteinov, kar lahko vpliva na regulacijo metabolnih poti. V posttranslacijsko modifikacijskih procesih (glikolizacija, fosforilacija, ubikvitinacija, metilacija, glutationilacija, hidroksilacija, sulfatacija, transglutamacija) se lahko spremeni trodimenzionalna struktura proteinov. Posledica takšnih strukturnih sprememb je spremenjena izvorna funkcija proteina, ki se lahko kaže kot zmanjšana aktivnost (encimi) ali sprememba v sposobnosti prepoznavanja drugih molekul med proteinskimi interakcijami ali interakcijami ligand-receptor. Proteinske interakcije, imajo pomembno vlogo pri znotrajcelični komunikaciji, pri programirani smrti celice, pri interakcijah proteinov v krvni plazmi, ki so pomembne za uravnavanje homeostaze, vezave z različnimi receptorji in z razgradnjo in izločanjem proteinov (35).

Vpliv bioaktivnih sestavin hrane na organizem, je bolj razviden na translacijskem in posttranslacijskem nivoju, kakor pa na nivoju transkripcije. Iz teh razlogov utegne biti proučevanje proteoma v nutrigenomiki bolj obetavno kakor z drugimi pristopi (35).

Nutriproteomika proučuje predvsem interakcije bioaktivnih snovi hrane s proteini, predvsem v smislu proteinskih interakcij in posttranslacijskih modifikacij proteinov. Mnogi proteini so prisotni kot heterogena mešanica alternativnih modificiranih oblik, kar vpliva na funkcijsko dinamiko in posledično na proteinske interakcije. Spremljanje posttranslacijskih modifikacij in interakcij proteinov predstavlja dober način za osamitev in izbor relevantnih bioloških označevalcev (35).

V prihodnosti bodo tako pridobljeni podatki skupaj z uporabo biokemijskih in fizioloških metod omogočili boljše razumevanje funkcije proteinov. Zanimivi bodo predvsem tisti proteini, ki so vezani na zdravje ali bolezni povzročene s prehrano, kot so: debelost, bolezni srca in ožilja, rakava obolenja, diabetes, neurodegenerativne bolezni, itd (35).

3.2.3 METABOLOMIKA

Metabolomika proučuje celovit spekter vseh metabolitov v bioloških tekočinah, celicah, organih ali organizmu, v nekem določenem trenutku. Ti metaboliti so končni produkti genomike, transkriptomike in/ali proteomike. Metabolom je bogat vir informacij vseh metabolitov v biološki tekočini. Z analizo metaboloma, lahko odkrijemo zgodnje biološke (patološke) spremembe, ki nastanejo kot posledica biokemijskih sprememb v metabolnih poteh (36).

Celovite študije metabolomike so pokazale biološke spremembe kot posledico bolezni ali medsebojnih okoljskih vplivov in razkrile nove biokemične mehanizme celic ali tkiv, kateri do sedaj še niso bili identificirani z drugimi biokemičnimi poskusi. Metabolomika odpira nove poti nadaljnjih raziskav: nuklearna magnetna resonančna spektroskopija (NMR) in masna spektrometrija (MS) sta bili uporabljena v *in vitro* in v *in vivo* študijah. Študije so pokazale motnje v presnovnih poteh mnogih bolezni: v boleznih srca in ožilja, v sladkorni bolezni, v bolezni prirojenih napak presnove, različne vrste raka, in ostalih (37). Najpogosteje uporabljeni biološki vzorci so: urin, krvna plazma ali serum. Zaradi svojega preprostega in neinvazivnega zbiranja je urin zelo uporaben tudi pri dojenčkih (36).

Na metabolom vplivajo genetski in okoljski dejavniki ter črevesna mikrobiota. Še tako majhne variacije med posamezniki lahko povzročijo razlike v koncentraciji metabolitov. Okoljski dejavniki vključujejo: prehrano, stres, ksenobiotike, življenjski slog in bolezni. Črevesna mikrobiota lahko sodeluje pri metabolizmu hranil in tako spremeni metabolom gostitelja. Spremembe v črevesni mikrofliori prispevajo k interindividualni razliki v metabolomu, vendar lahko prepletanje med njimi še dodatno pomeša rezultate. Skupina posameznikov, ki imajo spremenjen gen za kodiranje encima za razgradnjo nekega ksenobiotika, bo le-tega metabolizirala različno, zato je dodatno treba upoštevati tudi

različno črevesno mikrofloro posameznikov. Pri analizi podatkov je potrebno dodatno upoštevati prehransko - okoljski poseg, kakor tudi druge dejavnike, ki lahko vplivajo na rezultate (37).

3.2.4 EPIGENETIKA

Epigenetiko lahko opredelimo kot somatsko prirojeno stanje genske ekspresije, ki izhaja iz sprememb v strukturi kromatina, brez da bi pri tem bile prisotne spremembe v DNA zapisu. Hranila lahko vplivajo na epigenetske pojave preko procesov metilacije DNA in strukturne modifikacije (acetilacija) histonov, pri čemer se spremeni ekspresija ključnih genov, ki so vključeni v procesih embrionalnega razvoja, staranja ali nastanka raka. Na ta način se spremeni trodimenzionalna struktura kromatina, kar povzroči spremembe v genskem izražanju (38).

V zadnjih desetletjih, so se epigenetske študije osredotočale predvsem na razvoj zarodka, procese staranja in rakava obolenja. V današnjem času, pa je epigenetika nepogrešljiva na mnogih drugih področjih, ki proučujejo naslednje patološke dejavnike: vnetni procesi, debelost, inzulinsko rezistenco, bolezni srca in ožilja, nevrodegenerativne bolezni, imunske bolezni, kakor tudi v nutrigenomiki, ki je tesno povezana z zdravjem in boleznijo. Ker so epigenetske modifikacije DNA podvržene zunanjim, kakor tudi notranjim dejavnikom in imajo sposobnost spreminjanja ekspresije genov, se epigenetiko upošteva tudi pri boleznih, katerih ni mogoče ugotoviti etiologije. Če so epigenetske spremembe prisotne v zarodnih celicah, se dedujejo pri celični delitvi, kar povzroča trajno ohranjanje pridobljenega fenotipa (38).

Genetski zapis med posamezniki je zelo podoben, vendar so razlike v genskem izražanju občutne, kar se odraža v fenotipu posameznika. Dober primer proučevanja epigenetike so monozigotni dvojčki, ki kljub enakemu zaporedju nukleotidov v DNA zapisu, nimajo povsem enakega fenotipa. Čeprav se dedujejo geni obeh staršev, se v nekaterih primerih izražajo pridobljeni geni le enega starša. Fenotip ni izražen le z DNA zapisom, vendar je delno pogojen tudi z epigenetskim zapisom. Epigenetski zapis je dodan niz oznak na DNA ali histonskemu proteinu okoli katerega je DNA zapis ovit. Do danes, je metilacija DNA

najbolj razumljen epigenetski pojav, vendar imajo tudi kovalentne modifikacije histonov ter spremembe v kromatinski strukturi in RNK molekulah pomemben vpliv na ekspresijo genov. Epigenetske oznake se lahko dedujejo iz generacije v generacijo in tako vplivajo na različne načine (39).

Bioaktivne snovi v prehrani, ki vplivajo na epigenetske pojave so: folati, vitamin B 12, metionin, holin, betain, niacin, pantotenska kislina, genistein, katehini, resveratrol, butirat, sulforafani, kurkumin in isotiocianati (38).

3.2.5 BIOINFORMATIKA

Že pri enem samem eksperimentu z omskimi tehnologijami, se pridobi ogromna količina eksperimentalnih podatkov. Največji izziv pa ni več razvoj tehnologij za pridobivanje podatkov, temveč obdelava in interpretacija ter izgradnja modelov delovanja metabolnih poti, celice, organa ali organizma. Za shranjevanje in obdelavo podatkov se razvijajo strukturirane baze, tako imenovana odlagališča podatkov (*angl. data repositories*), katera omogočajo integracijo in primerjavo pridobljenih eksperimentalnih rezultatov iz različnih virov. Pri obdelavi podatkov, pa je problematična tudi njihova kakovost. Ker pridobljeni podatki vsebujejo veliko število spremenljivk (genov, metabolitov, itd.) in relativno majhno število vzorcev (bolnikov, rastlin, itd.), je potrebno statistične metode prilagoditi in avtomatizirati. Statistični evalvaciji sledita odkrivalna analiza in vizualizacija podatkov. Razvrščanje izraženih genov, proteinov ali metabolitov v skupine (*ang. clustering*) pripomore k odkrivanju njihove funkcije. Za optimalno interpretacijo oz. vizualizacijo podatkov, pa so bila razvita različna orodja, ki postavijo omske podatke v ustrezen biološki model. Pri postavljanju takšnih bioloških modelov, se uporabljajo različni pristopi. Sistem postavljanja in izboljšanja modelov poteka skladno z izboljševanjem tehnik za pridobivanje eksperimentalnih podatkov (31).

3.2.6 KORISTI NUTRIGENOMIKE V PRIHODNOSTI

Sestavine hrane in njihovo delovanje lahko predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za razvoj nekaterih bolezni. Nutrigenomika je hitro rastoča veda, ki proučuje medsebojni vpliv sestavin hrane na genetske dejavnike v povezavi z zdravjem (3). V prihodnosti bo sočasno izražanje genov, v izbranih fizioloških razmerah kot odgovor na bioaktivne snovi v hrani, omogočilo obravnavo celice kot istočasni splet dogodkov. Celični transkriptom se kot sistem prepleta s celičnim proteomom, kakor tudi z metabolomom. Lahko rečemo, da gre za povezovanje več podsistemov hkrati v en sam sistem. Možnost uporabe prehrane za preprečevanje bolezni ogroženih posameznikov, z zgodnjim odkrivanjem sprememb v genskem izražanju, je povzročila visoka pričakovanja tudi v živilski industriji, predvsem pri formulaciji novih funkcionalnih živil (40, 41).

V prihodnosti, se bo koristnost nutrigenomike odražala predvsem pri odkrivanju in uporabi novih bioloških označevalcev, s katerimi bo možno enostavno odkrivanje prehransko pogojenih bolezni, kot tudi ugotavljanje napredovanja neke bolezni. Kvalificiran dietetik bo na podlagi preiskave izraženih genov, postavil ustrezno prehransko intervencijo. S pomočjo bioloških označevalcev in drugih analiz se bo izvajal nadzor nad učinkovitostjo postavljene prehranske terapije. S prehransko terapijo, bi se na ta način lahko v prihodnosti zdravilo oziroma preprečeval razvoj različnih bolezni. Na podlagi poznavanja kompleksnih interakcij hrano-gen se bodo razvijala nova funkcionalna živila, ki bodo dostopna na tržišču in omogočila »samozdravljenje«, na podlagi uravnavanja izražanja genov (30).

3.3 NUTRIGENETIKA

Optimalna prehranjenost, je za ohranjanje zdravja, za optimalno rast, razvoj in preprečevanje bolezni, življenjskega pomena. Skozi tisočletja je človeštvo spoznavalo tesno povezavo med prehranjevanjem in zdravjem. S prihodom nutrigenetike pa se je v zadnjem desetletju spremenil koncept prehranjevanja (17).

Za razliko od prehranske genomike, ki obravnava sočasni splet dogodkov na nivoju transkriptomike, proteomike, metabolomike in epigenetike, se nutrigenetika osredotoča predvsem na genetske razlike posameznika, proučuje polimorfizme enojnega nukleotida (SNP), ki določajo spremenjen odziv metabolnih poti na določena hranila, posledično pa tudi zdravstveni status posameznika.

Nutrigenetika proučuje genetsko raznolikost kot osnovo za različne odzive na prehrano pri posameznikih. Odgovor na prehrano je multigeniski proces; posamezniki se lahko na določeno hrano odzovejo na različen način. Nutrigenetske študije raziskujejo gene glede na funkcijo kodirajočega proteina (npr. geni, ki kodirajo lipoproteine, so kandidatni geni za debelost). Testiranje možnih kandidatnih genov je sestavljeno iz osnovnega protokola, ki se prične z iskanjem variacijskih sekvenc. Gen je povezan z motnjo, če ima en alel statistično značilno višjo frekvenco med posamezniki z določenimi motnjami, v primerjavi z osnovno populacijo (30).

3.3.1 GENETSKA VARIABILNOST; POLIMORFIZEM ENOJNEGA NUKLEOTIDA (SNP)

Človeško telo je sestavljeno iz več milijonov celic. Večina teh celic vsebuje popolni sestav genov, ki delujejo kot zbirka navodil za zgradbo in delovanje organizma. Posamezni gen pa je umestljiva regija genomskega zaporedja, ki ustreza enoti dedovanja in je nosilec dedne lastnosti. Geni so odgovorni za številne vidne lastnosti posameznika - fenotip (barva oči, krvna skupina, barva las, itd). Potomec deduje od staršev dva seta po 22 avtosomnih kromosomov (skupno 44 kromosomov), po dve kopiji genov (eno kopijo od vsakega

starša) in dva spolna kromosoma X in Y, ki sta odgovorna za spol posameznika. Ženske imajo dva X kromosoma, medtem, ko imajo moški en X in en Y kromosom. Genom sestavlja nekaj več kot $3,2 \times 10^9$ baznih parov, v katerih se nahaja zapis za približno 24.000 protein kodirajočih zaporedij. Poleg tega se v človeškem genomu nahaja približno 12.500 pseudogenov in približno 6.500 RNA genov (42).

Genetska raznolikost človeštva predstavlja le 0,1% celotnega zaporedja človeškega genoma, zato pri vsakem človeku posledično najdemo kar 99,9% enakih baznih parov. Vendar pa je prav ta variabilnost odgovorna za številne razlike, ki opazimo med ljudmi (6).

SNP je najpogostejša mutacija v zaporedju DNA, ki je prisotna pri več kot 1% neke populacije. Gre za mutacijo v obliki substitucije enega nukleotida z drugim na določenem mestu v genomu, katera nastopi v poprečju vsakih 100 do 500 nukleotidov (6, 40). V zadnjih letih se je odkritje novih SNP izjemno povečalo. Zadnje objave ameriške baze podatkov Nacionalnega centra za biotehnologije (NCBI dbSNP) razkrivajo več kot 50 milijonov polimorfizmov v človeški DNA. Polimorfizmi so izredno zanimivi kot biološki označevalci skozi zgodovino evolucije, pomembni pa so tudi v kontekstu povzročenih fenotipskih manifestacij, kot so: določene značilnosti posameznika ali pa bolezni. Za nekatere bolezni, kot je npr. anemija srpastih celic, so polimorfizmi, ki povzročajo bolezen dobro znani, vendar pa je v večini drugih bolezni odkritje vzročnih polimorfizmov bolj težavno (43).

Evolucija vodi v genetsko raznolikost. Selekcija "preživetja" v spreminjajočih se razmerah vodi v izgradnjo genetske zasnove (genotip), ki mora biti dinamično primeren za ohranitev pomembnih celičnih funkcij. Današnja genetska raznolikost predstavlja in omogoča nenehno ustvarjanje novih fenotipov. Polimorfizmi so v evoluciji bistvenega pomena in so odgovorni za genetsko raznovrstnost. Vendar lahko tudi nekateri od teh polimorfizmov vplivajo na strukturo in funkcijo proteina, tako lahko nastane dejavnik tveganja za razvoj bolezni (44).

3.3.2 INTERAKCIJE MED HRANILI IN GENI

Bioaktivne snovi v prehrani na presnovo vplivajo neposredno ali pa posredno. Hranila lahko delujejo kot ligandi za receptorje transkripcijskih faktorjev ali pa se vključijo v endogene presnovne poti in vplivajo na spremembo koncentracij substratov, ki so vpleteni v celično signalizacijo ali presnovo. Neuravnotežena prehrana lahko spremeni interakcijo med hranilom in genom in tako poveča tveganje za pojav kroničnih bolezni (6).

Torej, hranila uvrščamo med dejavnike okolja, ki vplivajo na izražanje genov. Najpomembnejše molekule, preko katerih hranila vplivajo na izražanje genov, so transkripcijski dejavniki. Hranila in njihovi metaboliti se lahko vežejo na receptorje, ki spadajo v naddružino transkripcijskih dejavnikov, jih aktivirajo in tako vplivajo na izražanje specifičnih genov (6).

3.3.2.1 VPLIV VEČKRAT NENASIČENIH MAŠČOBNIH KISLIN (VNMK) NA APOLIPOPROTEIN A1 (APO A1)

Apo A1 se nahaja v lipoproteinskih delcih visoke gostote (HDL). Gen, ki kodira zapis za Apo A1 je prisoten na dolgi ročici kromosoma 11 in je visoko polimorfen. Najbolj proučeni SNP se nahaja v promotorskem delu gena in je znan kot APOA1 -75G>A. VNМК vplivajo na izražanje gena APOA1 (5). Študija je pokazala, da pri ženskah, ki imajo prisoten alel -75A, pri povečanem vnosu VNМК, naraste HDL v plazmi. Če pa so ženske homozigoti za alel -75G, je učinek VNМК nasproten. Podatek podpira možnost o individualizirani prehrani na osnovi genotipa; ženske ki so nosilke alela -75A, bi pri povečanem vnosu, VNМК vplivale na povišano koncentracijo HDL (3).

3.3.2.2 POLIMORFIZMI APOLIPOPROTEINA A5 (APO A5) IN VPLIV MAŠČOB

Apo A5 pomembno uravnava presnovo lipoproteinov bogatih s trigliceridi (TG). Sodeluje pri tvorbi lipoproteinov zelo majhne gostote (VLDL) in pri aktivaciji encima lipoprotein lipaza, s čimer pospeši hidrolizo TG. Različni SNP v genu APOA5 so povezani s povečano koncentracijo TG in delcev VLDL v plazmi. Vnos različnih maščobnih kislin ima, glede na polimorfizem v genu APOA5, različen vpliv (3). Študija je razkrila statistično značilno povezavo pri vnosu maščobnih kislin in SNP-ju: APOA5-1131T>C in sicer povezavo med vnosom celokupnih maščob in ITM. Pri homozigotih z alelom -1131T je ITM naraščal z večanjem vnosa maščob, v primeru nosilcev -1131C pa tega učinka ni bilo zaslediti (5).

3.3.2.3 N-3 VNMK IN ENDOTELNA SINTAZA DUŠIKOVEGA DIOKSIDA

Sintaze dušikovega dioksida (NOS) so encimi, ki sodelujejo pri sintezi dušikovega oksida (NO) iz aminokisline L - arginin. NO je pomemben vazodilatator v krvnem sistemu. Polimorfizem v genu eNOS (Glu298Asp) je povezan z razvojem srčnih bolezni in s pojavom miokardnega infarkta. V študiji so dokazali vpliv n-3 maščobnih kislin. Pri povečanem vnosu pride do izboljšanja endotelnih funkcij *in vitro* in do nižjega tveganja nastanka bolezni srca in ožilja. Največji učinek so opazili pri posameznikih, ki so nosilci Asp298 v genetskem zapisu eNOS (3).

3.3.2.4 VPLIV VNMK NA GEN ARAHIDONSKE 5 – LIPOKSIGENAZE (5 – LOX)

Gen za arahidonsko lipoksigenazo (5 - LOX) nosi zapis za encim 5 - LO, ki je pomemben pri biosintezi levkotrienov (vnetni posredniki). 5 lipoksigenazna pot je povezana z aterosklerozo, kroničnim vnetnim procesom, pri čemer akumulacija eikozanoidov vodi do akumulacije monocitov, makrofagov in dendritičnih celic v stenah arterij. n-6 in n-3 maščobne kisline lahko neposredno vplivajo na sintezo eikozanoidov. n-6 povečajo tvorbo levkotrienov, kar poveča vnetje, medtem ko imajo EPA in DHA (n-3) nasproten učinek;

zmanjšajo tvorbo vnetnih posrednikov. Kako pa delujejo EPA in DHA je odvisno tudi od polimorfizmov 5-LOX (5).

3.3.3 DIETETIK IN NUTRIGENETSKI TESTI

Že leta 1999 je direktor raziskovalnega inštituta Nacionalni humani genom (ang. National Human Genome Research), F. S. Collins napovedal, da bodo leta 2010 na tržišču na voljo komercialni genetski testi namenjeni posameznikom, s katerimi bo možno odkrivanje vsaj 25 pogostih motenj. S takšnimi genetskimi testi, bi lahko posamezniki že v zgodnjem življenju, odkrili možne dejavnike tveganja bolezni, povezane s prehrano. Danes imamo na voljo številne komercialne genetske teste, na podlagi katerih ponudniki ponujajo individualizirane diete, prehranske dodatke, funkcionalna živila kot tudi zdravila (45). Ponudniki tržijo svoje izdelke neposredno potrošniku, pogosto preko internetne prodaje. Potrošnik opravi spletni nakup, nato prejme testni kit z navodili. Pogost zahtevan biološki vzorec genetske zasnove je slina, katero potrošnik nazaj odpošlje ponudniku storitve, skupaj z navedenimi osebnimi podatki življenjskega sloga. V podjetju analizirajo biološki vzorec, kjer iščejo polimorfizme povezane z metabolizmom hranil in nato primerjajo rezultate s podatki, ki jih je navedla testirana oseba. Ponudnik sestavi poročilo, ki često vključuje; povzetek genetskega profila, najdene polimorfizme, opis interakcije hrano gen in možne dejavnike tveganja za nastanek določenih bolezni. Prehranska priporočila se lahko nanašajo na cela živila, vendar pogosteje svetujejo prehranske dodatke, katere lahko tudi sami proizvajajo. Nutrigenetske storitve sestavljajo tri poglobljene komponente: interpretacija genetskega testa, opredelitev dejavnikov tveganja na podlagi rezultatov in formulacija prehranskih priporočil (1).

3.3.3.1 PREDSTAVITEV NUTRIGENETSKEGA TESTA

Podjetje Genelitik d.o.o. je v Sloveniji vodilni ponudnik nutrigenetskih storitev, ki preko blagovne znamke LifeGenetics ponuja vrsto storitev. Njihova analiza temelji na iskanju 65 znanih genskih polimorfizmov, interpretacija pa zajema strokovne nasvete glede potrebne dnevne količine hranil in vpliva dejavnikov življenjskega sloga. Z analizo biološkega vzorca razkrijejo dejavnike tveganja v sedmih tematskih sklopih:

1. Srce in ožilje:

V prvem sklopu podjetje proučuje polimorfizme številnih genov, katerih produkti so vpleteni v razvoj srčno-žilnih obolenj. Mednje spada homocistein, ki je eden izmed potencialnih dejavnikov tveganja za razvoj srčno žilnih bolezni. Vzrok za povišane vsebnosti homocisteina v krvi sta lahko neustrezna prehrana ali polimorfizmi genov, ki zmanjšajo aktivnost encimov, ki pomagajo pri odstranitvi homocisteina. Z uživanjem pravilne prehrane, ki vsebuje vitamine B12, B6 in folno kislino je mogoče znižati raven homocisteina v krvi. Preiskovani geni, ki sodelujejo pri pretvorbi homocisteina, so naslednji: cistationin beta sintaza (CBS), metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), metiltetrahidrofolat homocistein metiltransferazna reduktaza (MTRR), paraoksonaza 1 (PON1). Preiskave polimorfizmov genov v regiji 9p21: od ciklina odvisni kinazni inhibitor 2A (CDKN2A), od ciklina odvisni kinazni inhibitor 2B (CDKN2B), S-metil-5' tioadenozin fosforilaza (MTAP) (46, 47).

2. Maščobe in sladkor:

V drugem sklopu, z genetsko analizo iščejo polimorfizme nekaterih genov, ki imajo v evoluciji pomembno funkcijo "varčnih" genov. Preiskani geni, so povezani z metabolizmom glukoze in regulacijo inzulina, kot takšni pa imajo pomembno vlogo pri razvoju diabetesa tipa 2. Test zajema preiskave polimorfizmov v številnih genih, kot so: transkripcijski faktor (TCF7L2), alfa aktinin (ACTN3), vaskularni endotelni rastni faktor A (VEGF), apolipoprotein B (APOB), apolipoprotein A3 (APOA3), apolipoprotein A5 (APOA5), apolipoprotein E (APOE), holesteril ester transferaza (CEPT), apolipoprotein C-III (APOC3), alfa-ketoglutarat odvisna dioksidogenaza (FTO), lipoprotein lipaza (LPL),

proteinska konvertaza subtilizin/keksin tip 1 (PCSK1), neureksin 3 alfa (NRXN3), melanokortin 4 receptor (MC4R), gvanin nukleotidni vezni proteini (GNB3) (46, 47).

3. Laktozna intoleranca:

V tretjem sklopu DNA analize, se preiskujejo geni, ki sodelujejo pri metabolizmu laktoze. Laktoza ali mlečni sladkor, je naravni sladkor v mleku vseh vrst sesalcev in predstavlja glavni vir energije za dojenčka. Težave nastanejo, ko se pri nekaterih otrocih po petem letu starosti, prične zmanjševati tvorba encima, ki sodeluje pri razgradnji laktoze. Pomanjkanje encima laktaze povzroča laktozno intoleranco. S prebavo laktoze ima težave kar 70% svetovne populacije. Če se laktoza ne razgradi v tankem črevesu, neprebavljena preide v debelo črevo, kjer povzroči naslednje težave: zaradi osmotskega učinka povzroči zadrževanje vode in elektrolitov, zaradi bakterijske aktivnosti, nastanejo plini. Z genetskim testom preiskujejo gene, ki so povezani z metabolizmom laktoze (46, 47).

4. Substance in odvisnost:

Ljudje zaradi določenih polimorfizmov presnavljajo alkohol in kofein različno hitro. Zaradi počasnejše presnove kofeina, lahko pri posamezniku nastopi celo srčni infarkt. Jetrni encimi, določajo hitrost razgradnje alkohola in kofeina. Z genetsko analizo, preiskujejo številne gene, ki nosijo zapis za proteine, ki imajo pomembno vlogo pri presnovi nikotina in kofeina, in sicer: aldehyd dehidrogenaza (ALDH2), ankirin ponavljajoča kinazna domena 1 (ANKK1), alkoholna dehidrogenaza (ADH1B), itd. Polimorfizmi gena citokrom P450 (CYP1A2) vplivajo na hitrost metabolizma kofeina. Določeni polimorfizmi gena nikotinskega holinergičnega receptorja (CHRNA3), ki kodira receptor za nikotin, vplivajo na stopnjo odvisnosti od nikotina (46, 47).

5. Zaščita telesa:

V petem sklopu, se preiskujejo geni, ki sodelujejo pri metabolizmu ksenobiotikov (fitofarmacevtska sredstva, industrijski odpadki, cigaretni dim). Človeški organizem se neprestano spopada z vnesenimi tujki iz okolja, katere je potrebno izločiti iz telesa. Popravljalni in razstrupljevalni mehanizmi v celicah, preprečujejo nastanek bolezni. Preiskujejo se različice naslednjih genov: superoksid dismutaza (SOD2), glutation S-transferaza (GSTP2), epoksid hidrolaza 1 (EPHX1), nikotinamid adenin dinukleotid

fosfatna dehidrogenaza (NQO1), glutation peroksidaza 1 (GPX1), metaloproteinaza 1 (MMP1) (46, 47).

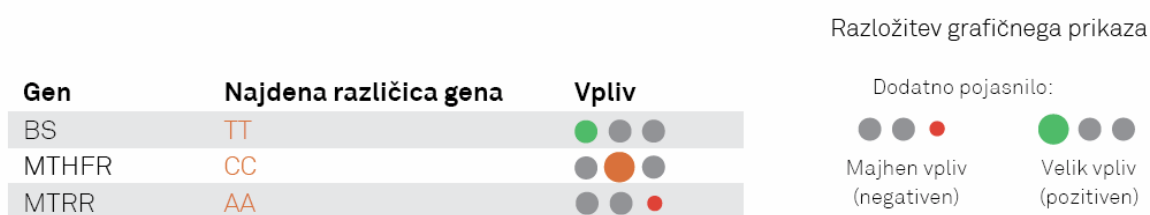
6. Metabolizem in potencial mišic:

V šestem sklopu, preiskujejo gene, ki so odgovorni za razlike med aerobno in anaerobno učinkovitostjo mišic. Z dobljenimi podatki izdelajo priporočila o ustrezni fizični vadbi. Preiskovani geni, ki so povezani s potencialom mišic, so naslednji: alfa aktinin (ACTN3), vaskularni endotelni rastni faktor (VEGF), adenzin monofosfat deaminaza (AMPD1), in s peroksisomom aktiviran receptor gama (PPARGC1A) (46, 47).

7. Metabolizem kosti :

V sedmem sklopu se iščejo določeni polimorfizmi genov, ki lahko vplivajo na nastanek osteoporoze. Preiskovani geni so: receptor vitamina D (VDR), kolagen tipa 1 (COL1A1), adenzin monofosfat deaminaza 1 (AMPD1), (AKAP11), družina tumor nekroznega faktorja (TNFRS11B), receptor estrogena (ESR1), receptor G proteina (GPR177), neokarakteriziran protein FLJ2280 (FLJ42280) (46, 47).

Poročilo sestavijo tako, da za preiskovane gene predstavijo najdeno različico (polimorfizem) in vpliv na posameznika (Slika 2). Glede na pridobljene in analizirane rezultate genetskega testa in odgovorov iz vprašalnika, priporočajo dnevno potrebo po hranilih, kot tudi odkrivajo pomanjkanja hranil pri neuravnoteženi prehrani (46, 47).



Slika 2: Grafičen prikaz poročila najdenih polimorfizmov: na določenem genu, v primeru prisotnosti polimorfizma, se z semaforiskim označevanjem po barvah prikaže vpliv polimorfizma v določenem preiskovanem tematskem sklopu. Vir: 46

3.3.3.2 ETIČNI VIDIK KOMERCIALNIH NUTRIGENOMSKIH STORITEV

Koristnost nutrigenomike postavlja visoka pričakovanja v prihodnosti. Prav zaradi vedno večjega tržnega interesa, pa nastajajo pomisleki glede slabe zakonske ureditve, ki obravnava ponudbo nutrigenomskih storitev. Pomanjkljivosti na tem področju lahko ogrozijo nadaljnji razvoj nutrigenomike. Potrebna je zaščita potrošnika, hkrati pa nemoten legitimen komercialni razvoj omenjenih storitev. Takšna regulativna merila, bi se morala osredotočiti na odkrivanje manj verodostojnih izvajalcev in omejiti izvajanje oziroma interpretacijo nutrigenomskih storitev le strokovnim zdravstvenim delavcem in dietetikom. Veliko raziskav je bilo narejenih z namenom, da bi ugotovili zanesljivost in upravičenost nutrigenomskih testov. Tako je Ameriški urad za odgovornost (*ang. United States Government Accountability Office*) preizkusil znanstveno legitimnost pri štirih različnih podjetjih, ki so ponujali in tržili nutrigenomske storitve preko spleta. Pri vseh štirih podjetjih so ugotovili, da so rezultati testov zavajajoči, brez znanstvene osnove in tako nejasni, da ne zagotavljajo nobene koristne informacije potrošniku. Pri dveh podjetjih, so po visokih cenah prodajali prehranske dodatke, za katere so trdili da so narejeni v povezavi z edinstvenim DNA zapisom posameznika, za kar je bilo dokazano, da so to bile lažne trditve. Naslednjo pomanjkljivost so ugotovili tako, da so enake vzorce DNA vendar z različnimi navedenimi podatki o življenjskem slogu, dostavili podjetjem za analizo. Poročila rezultatov preizkušenih podjetij, so predlagala enaka prehranska priporočila, pri čemer je razvidno, da se ne upošteva pomembne vloge življenjskega sloga.

Nad izvajanjem kontrole nutrigenomskih testov, je v Združenih državah Amerike, pristojna FDA (*ang. United States Food and Drug Administration*). Z novimi ukrepi, ki temeljijo na regulaciji analitov specifičnih reagentov in algoritmov uporabljenih pri interpretaciji podatkov, naj bi brez uvedbe novih zakonov uredili trg prehranskega svetovanja na podlagi genetskih testov.

Zakonska ureditev nutrigenomskih storitev se počasi razvija, prav zaradi tega pa je vprašljiva strokovnost izvajalcev takšnih storitev. Osebni zdravniki s področja genetike in prehrane niso deležni posebnega strokovnega usposabljanja, prav na tem področju bi lahko bili dietetiki nepogrešljivi, vendar je potrebno dodatno usposabljanje (1, 11).

4 ZAKLJUČEK

Nutrigenomika in nutrigenetika sta komaj na začetku svoje poti. Kratkoročni potencial je viden predvsem v identifikaciji biološko aktivnih komponent hrane in v odkritju celičnih oziroma tkivnih mehanizmov. Vendar tudi v karakterizaciji tarčnih genov, na katere vplivajo hranila in v odkrivanju relevantnih genotipov oziroma fenotipov ter proučevanju pomembnih sistemskih poti povezanih z izražanjem genov, proteinov in navsezadnje tudi presnovnega profila metabolitov. Dolgoročnejši potencial pa je viden predvsem v smislu uživanja prehrane, ki bi omogočila zgodnjo terapevtsko intervencijo oziroma preprečevanje nastanka bolezni pri ljudeh s povečanim tveganjem. Glede na medsebojno odvisne dejavnike življenjskega stila, presnovnih poti in genetskih variacij, sodobne študije razvrščajo posameznike v specifične skupine. Dolgoročni pristop, bi prispeval k manjšemu številu obolelih, kakor tudi globalno izboljšal zdravstveno stanje.

Številni znanstveniki trdijo, da je veliko prezgodaj, da bi nutrigenetski testi postali široko uporabni. Komercializacija individualnih genetskih testov privzema, da obstaja zadostna količina podatkov in dokazov o upravičeni uporabi takih testov. Vendar dokazov, da so genetski označevalci zadostna informacija pri oblikovanju prehrane po meri, pa do danes zagotovo še ni.

5 LITERATURA

1. Castle D, Ries MN. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: the challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutation Research* 2007; 622(1-2): 138 – 143.
2. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TC, Tai ES, in sod. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practise. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4(2): 69 – 89.
3. Poklar Vatovec T, Bizjak M, Jenko Pražnikar Z. Nutrigenomika: interakcije med genskimi poliformizmi in sestavinami hrane. *Zdrav Var* 2010; 49: 132 – 144.
4. Mutch DM, Stryjecki C. Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(3): 285 – 297.
5. Iacoviello L, Santimone I, Latella M C, de Gaetano G, Donati MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer: *Genes Nutr* 2008; 3(1): 19 – 24.
6. Milek M. Z nutrigenomiko do hrane po meri. *Farm vestn* 2011; 62: 58 – 62.
7. Meagher RB, Müssar KJ. The Influence of DNA Sequence on Epigenome-Induced Pathologies. *Epigenetics Chromatin* 2012; 5(1): 11.
8. Farhud DD, Yeganeh MZ, Yeganeh MZ. Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Iranian J Publ Health* 2010; 39(4): 1 – 14.
9. Trovato GM. Behavior, nutrition and lifestyle in a comprehensive health and disease paradigm: skills and aknowledge for a predictive, preventive and personalized medicine. *EPMA J* 2012; 3(1): 8
10. Nicastro H L, Trujillo EB, Milner JA. Nutrigenomics and cancer prevention. *Curr Nutr Rep* 2012; 1: 37 – 43.
11. Prasad C, Imrhan V, Rew M. Introducing nutritional genomics teaching in undergraduate dietetic curricula. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4(3): 165 – 172.
12. Grayson M. Nutrigenomics. *Nature*; 2010; 468(7327): 1.
13. Valavanis IK, Mougiakakou SG, Grimaldi KA, Nikita KS. A multifactorial analysis of obesity as CVD risk factor: use of neural network based methods in a nutrigenetics context. *BMC Bioinformatics* 2010; 11:453.
14. Stafford N. The changing notion of food. *Nature* 2010; 468(7327): 16 – 17.

15. Godard B, Ozdemir V. Nutrigenomics and personalized diet: From molecule to intervention and nutri-ethics. *OMICS* 2008; 12(4): 227 – 228.
16. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 315 – 322.
17. Go VL, Nguyen CT, Harris DM, Lee WN. Nutrient-gene interaction: metabolic genotype-phenotype relationship. *J Nutr* 2005;135(12): 3016 – 3020.
18. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 19(12): 1602 – 1616.
19. Milner AM. Diet and cancer: facts and controversies. *Nutr cancer* 2006; 56(2): 216 – 224.
20. Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(1): 145 – 152.
21. Engler MB. Nutrigenomics in cardiovascular disease: implications for the future. *Prog Cardiovasc Nurs* 2009; 24(4): 190 – 195.
22. Milner JA, Romagnolo DF. Bioactive Compounds and Cancer. V; Bendich A, ur. Nutrition and Health. Humana Press, 2010: 25 – 43.
23. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC, in sod. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(1): 204 – 216.
24. Kaput J, Noble J., Hatipoglu B, Kohrs K, Dawson K, Bartholomew A. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus: *Nutr, Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(2): 89 – 103.
25. Ferguson LR. Dissecting the nutrigenomics, diabetes, and gastrointestinal disease interface: from risk assesment to health intervation: *OMICS* 2008; 12(4): 237 – 244.
26. Qi L, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(1): 31 – 37.
27. InterAct.
<http://www.inter-act.eu/project/general-summary-aim.html> <02.09.2012>.
28. Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1): 475 – 483.
29. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem* 2012.
30. Jakovac Strajn B, Majdič G, Pestevšek U. Nutrigenetika in nutrigenomika. V: Kapun S, et al. ,ur. Mednarodno znanstveno posvetovanje o prehrani domačih živali. Murska Sobota: Kmetijsko gozdarska zbornica Slovenije, Kmetijsko gozdarski zavod, 2007: 263: 18 – 26.

31. Babler Š, Gruden K. Sistemska biologija. *Življenje in tehnika: revija za poljudno tehniko, znanost in amaterstvo* 2009; 60(10): 54 – 59.
32. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009; 10(1): 57 – 63.
33. Kunej T, Čeh E, Jevšinek Skok D, Ogorevc J, Ferdin J, Godnič I. Podatkovne zbirke in bioinformacijska orodja za raziskave mikro RNA. V: Kunej T, ur. Domžale : Biotehniška fakulteta, Oddelek za zootehniko, 2012: 65.
34. van Erk MJ, Blom WA, van Ommen B, Hendriks HF. High-protein and high-carbohydrate breakfasts differentially change the transcriptome of human blood cells. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5):1233 – 1241.
35. Raspor P, Jamnik P, Poklar Ulrih N, Jerala R. Proteomika: Posvetovanje pomen biotehnologije in mikrobiologije za prihodnost. V: Raspor P, Jamnik P, ur. Pomen biotehnologije in mikrobiologije za prihodnost. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo, 2008: 1 - 51.
36. Atzori L, Antonucci R, Barberini L, Griffin JL, Fanos V. Metabolomics: a new tool for the neonatologist. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(3): 50 – 53.
37. Johnson CH, Gonzales FJ. Challenges and opportunities of metabolomics. *J Cell Physiol* 2012; 227(8): 2975 – 2981.
38. Choi S, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010; 1(1): 8 – 16.
39. Zeisel SH. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1488 – 1493.
40. Komel R. Funkcijska genomika in sistemska biologija. V: Anderluh G, Zupan B, Stare J, ur. Zbornik / Prvo srečanje slovenskih bioinformatikov, Ljubljana, 2. december 2005. Ljubljana: Fakulteta za računalništvo in informatiko, 2005: 1-4.
41. Mariman EC. Nutrigenomics and nutrigenetics: the 'omics' revolution in nutritional science. *Biotechnol Appl Biochem* 2006; 44(3): 119 – 128.
42. Jerman B, (2010). Človeški genom-uvod.
<http://bionovice.blogspot.com/2010/02/cloveski-genom-uvod.html> <19.07.2012>.
43. Bromberg Y, Capriotti E. SNP-SIG Meeting 2011: Identification and annotation of SNPs in the context of structure, function, and disease: *BMC Genomics* 2012; 13(4).
44. Schaefer C, Bromberg Y, Achten D, Rost B. Disease-related mutations predicted to impact protein function: *BMC Genomics* 2012; 13(4).

45. Vergeres G. Gene expression in response to diet: nutrigenomics as a science: *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008; 1: 261 – 313.
46. Genelitik d.o.o. Lifegenetics predstavitev.
http://prehransko-drustvo.si/NT_Genelitik_maj2010.pdf <19.07.2012>.
47. Genelitik d.o.o. Lifegenetics predstavitev.
<http://www.lifegenetics.eu/en/c/dna-testi/premium/geni-in-zdravje/znanost-in-geni>
<30.08.2012>.